PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 01042427 A

(43) Date of publication of application: 14 . 02 . 89

(51) Int. CI

A61K 31/35 A61K 31/70 C07D311/60 C07H 17/07

(21) Application number: 62198194

(22) Date of filing: 10 . 08 . 87

(71) Applicant:

TSUMURA & CO KITASATO

INST:THE

(72) Inventor:

YAMADA AKISHIRO CHIYOU SOUTETSU OTSUKA TAKAO NAGAI TAKAYUKI SAKAKIBARA IWAO MIHASHI HIROSHI

(54) SIALIDASE INHIBITOR

(57) Abstract:

PURPOSE: To obtain a sialidase inhibitor, containing formononetin, luteolin or luteolin-7-O-glucoside as active ingredients, applicable to medicines, such as anti-inflammatory agent and having high safety with low toxicity.

CONSTITUTION: A sialidase inhibitor obtained by extracting Dalbergia odorifera T. CHEN which is heart wood of dried root of a leguminous plant or Chrysanthernum indicum L. which is a dried flower part of a composite plant as a raw material with a solvent, such as methanol, by heating at 0°CW the boiling point

temperature of the solvent or using ultrasonic waves to provide an extract solution, directly or concentrating or drying the extract solution and subjected the resultant substance to column chromatography with an adsorbent, such as silica gel, to afford a fraction, recrystallizing the obtained fraction from a solvent, such as water or methanol, to afford the aimed compound which is an active ingredient. The resultant substance can be prepared in the form of a pharmaceutical by a conventional method and the dose thereof as an oral agent is 100W450mg in several divided portion a day for an adult.

COPYRIGHT: (C)1989,JPO&Japio

昭64 - 42427 ⑩ 公 開 特 許 公 報 (A)

@Int.Cl.4 A 51 K 31/35 31/70 識別記号 AED

庁内整理番号

码公開 昭和64年(1989)2月14日

ABE C 07 D 311/60

7375-4C 7431-4C 7375-4C※審査請求 未請求 発明の数 1 (全6 頁)

の発明の名称

シアリグーゼ阻害剤

匈特 四 四62-198194

頤 昭62(1987)8月10日 的田

昭和62年7月25日発行の「第4回和護医薬学会学術総会」に発表 特許法第30条第1項適用

€ 睭 者 Ш

城 踢

東京都鎮馬区上石神井南町4-26

煚 者 T 经经

宗 鉄 東京都昭島市拝島1-1-10

塚 金金 麫 暓 大

男 恭

꾮

8

東京都新宿区三朵町13

母 発明 筓 老 永

東京都港区白金6丁目10番16号 之

眄 沯 裑 79条

茨城県稲敷郡阿見町吉原3586 株式会社津村聊天宣滩村研

究所内

株式会社津村順天堂 の出 顕 人 髓

東京都中央区日本橋3丁目4番10号 東京都港区白金5丁目9番1号

北里研究所(社団法

人)

最終頁に続く

昭成 郑府 *******

1、急劈の名跡

M:H

シアリダーせ短音剤

2. 特許遵及の範囲

フォルモネチン、ルテオリンまたはルテオリン・ 7-0.ダルコシドを有効成分とするシアリダーゼ 阻害刑。

3、 発明の詳細な説明

【産巣上の利用分類】

本是明は、シアリダーゼ阻害作用を育し、抗炎 星期寺の医薬品として応用が期待されるシアリグ - 世間密閉に関するものである。

(従来の技術および問題点)

複合題質の期類差違元表語に存在するシアル酸 ほその疑去により血清碧蛋白質の代謝開転や細胞 関盟激を始めとする生体内の誰々の生物反応にお いて重要な役割を果たしていることが明らかにさ れている。

この他、免疫原数と関連し、シアル酸が細胞炎 顕複鱗抗原の抗原決定器に結合することにより、

その変原性を関惑していることも知られている。 さらに、炎症性戻患や磁、健原病、抜びにその近 は然生(リニウマチを含む)での 麻消シアル酸 含意 の増加や軒皮型、特に服防肝や肝硬変にだける血 **焼シアル殻道の低下、喘息患者におけるヒトリン** パロシアル教徒の低下が知られている。

一方、東洋医学における歯糖認識の一つである 癌血病態の患者では全血および血気粘度の上昇に 伴い、血清シアル酸含量が増加することが最近知 られている。

このようにシアル酸は生体内機能において製造 な役割を集たし、種々の身態に関与していること が考えられる。

シアリダーせは、このシアル酸模量を顕顔から 避難させる周永分解解素であり、本酵素活性に影 替を与える物質は、上記の根々のシアル酸の鰻係 する実態を顕飾し復る可能性がある。

[問題点を解決するための手段]

本発明者等は、シアリダーゼ困当作用を行する 物質を見いだすべく反應研究を固ねた特果、フォ

特期昭64-42427(2)

【ルテオリン(Lateolin)】

ルモネチン、ルテオリンまたはルテオリン・7・0、グルコシドがシアリグー 世限審作用を育することを見いだし、これに基づいて本苑明を完成するに至った。 すなわち米難明はフオルモネチン、ルチオリンまたはルテオリン・7・0・グルコシドを育効減分とするシアリダー が医容割である。フォルモネチン、ルテオリンまたはルテオリン・7・0・グルコシド(以下、本難明の有効成分化合物と称する。)はそれぞれ以下に示す構造を育する物質である。

【フォルモネチン(Pormonomatia)]

降舎または野苑花を水、メタノール、エタノー マセトン、作品である。 ごとばし カーニ

また必要に応じ、カラムクロマトグラフィーに付す前に、エーチン、ロ・ブタノール、クロロボルム等の水不溶性溶媒を用いて「回または放回分配抽出を行ってもよい。

このようにして得た四分を水、メタノール、エ

【ルテオリン・7・0、グルコシド】

本発明の有効飲分化合物は、例えばマメ群の値 物(Balborais odorifere T.CHEN)の乾燥根路の心 材である雑香またはキク料の植物(Chrysonthence Indicum L.)の乾燥花路である野鶫花を原料とし て、次のようにして得ることができる。

タノール、アセトン、酢酸エチル、チトラヒドロフラン、ベンゼン、クロロホルム、エーテル、ローヘキサン、石油エーテルのの単独またはそれ以上の混合溶滅で再結晶して本発明の存効成分化合物を得ることができる。

次に本発明の有効成分化合物の製造の具体例を 示す。

具体例 1

陸書(Da)bersia odorifora T.CHESの乾燥後部 心材)5009を誘導し、メタノール50を知えて 2時間知為層流播出し、抽出波の溶媒を減圧下に 留去し、乾燥エキス70.5g(双串14.1%)を 得た。このメタノール抽出エキスに水10を知えてユーテル10で8回分配抽出した。 海られたエーテル型を減圧下で溶媒を留去し、エーテルエキスをシリカアル(Kiosetsel 60.70~230メツシュ.メ ルク社製)5009を使用したカラムクロマトグラフィーに付し、カ・ヘキサンと形骸エチルの混合 常線で酢酸エチルの混合比率を類次地加させて

出した。n-ヘキサン・酢酸エチル(2:1)の混合 密媒で店出したフラクションをその適出を螺で再 結晶し、後度色針状物質を得た。

この飲食色針状物質の題化学的性質は文献 [S. Saitoh, B, Hogachl, S, Shibata, Chen, Phara, Bell, 25、1:44(1873)]記載のフォルモネチンの理化学的 性質に一致した。

具体例 2

野菊花(Chrysanthenun indicen i.の乾燥花野)
3 6 6 gを粉砕し、メケノール 8 gを加えて 2 時間
加熱療流油出し、抽出液を冷却した後、滤過した。
抽出液液の溶媒を減圧下に留去し、乾燥エキス
2 0 2 .4 g(収率 2 5 .3 %)を得た。このメタノール前出エキスに水 1 .5 gを加えて、エーテル
1 .5 gで 3 回分配抽出した。エーテル層を飲去した致りの水可溶質をn・ブタノール 1 .5 gで 3 回
分配抽出した。

このようにして得たn・ブタノール層を放圧下で溶媒を留去し、n・ブタノールエキス52.9g

Muhamaad, Esterocycles,!4.1973(1989)]記載の ルテオリン・7・0・グルコンドの現化学的性質に …取した

次に本発明がシアリダーゼ報告作用を有することを実験例をなけて説明する。

实领例!

宮銀らの方法に従い、産液した!CR基マウス(6~? 過熱)の肝臓をホモジネートした後、1,000×9上海服分をマウス酐シアリダーゼ租供素として用いた。

シアリルラクトースを基督とし、具体列 1 ー 3 で得た化合物の存在下酵素反応を行い、その反応 能からイオン交換機能により助書物質を除会後、 テオバルビソール般反応により遊難シアル酸を定 係し、シアリグーゼ活性を測定した。

その結果を第1表に示す。

を得た。このロ・ブタノールエキスをシリカゲル (Kieselse: 6 8,7 8 - 2 3 0 メツシュ・メルク 社製) 5 0 0 9を使落したカラムクロマトグラフィーに付し、クロロギルムとメタノールの混合格線でメタ・ノールの混合比率を順次増加させて適出した。クロロホルム・メタノール(9:1)の混合将線で達出したフラクションをメタノールで再結局し、質色針状物質を得た。

この黄色針状物質の硬化学的性質は文献 {Toshikazu Kondo.Kyoho Sugiyaes,Shigeo Bozoe. Chen.Pharn.Bull.34([1]),(829(1986)]記標のルチ オリンの現化学的性質に一致した。

具体例3

具体例2のシリカゲルカラムクロマトグラフイーにおいてクロロホルム・メタノール(3:1)の混合物銀で適当したフラクションをメタノールで再結晶し、微質色針状物質を得た。

この散黄色計状物質の理化学的往費は文献 Tänkannad ifzel.Galik bi-Orionat.Nazar

第1麦

以映	あ	A	(耗	ä	奕	1	2	5	jd)	7.	æĝ)	四杏平(%)
Ę	Ç	\$ f	9)	į	で	歬	٨	íč	A	夠				2 € . 5
F	¢	k §	4	2	で	13	た	让	å	物				23.8
F	į	* 1	9()	3	て	2	九	ft.	Ø	豹				30.4

第1表に示すように具体例1~3で得た化合物は、終機度125%/ 対においてマウス針シアリ ダーゼ阻害海性が認められた。

次に具体的 1 ~ 3 で得た化合的の怠性群性は殺をddin 就能性マウスを用いて行ったところ、いずれも 1 g/kの 医口むよび 皮腔内投与で死亡例はなかった。

このように本乳明の有効成分化合物は極めてき 性が低く、安全性の高いちのでめる。

次に、本発明の有効収分化合物の扱与類および 製剤化について説明する。

本発明の背別成分化合物はそのまま、あるいは 使用の製剤遺体と共に動物および人に投与するこ とができる。役争形態としては、彼に確定がなく、

勃開昭64-42427(4)

必要に応じ避宜選択して使用され、税利、カブセ ル利、取収利、無粒剂、数利等の程口測、注射剂、 数割等の発促口割が挙げられる。

経口剤として病期の効果を発揮するためには、 患者の年令、体質、突患の程度により異なるが、 遮常成人で本発明の育効較分化合物の望量として 106~450時を、1日数回に分けての短用が 理当と思われる。

本発明において終刻、カプセル利、製粒利等の 軽口剤は、例えばデンプン、乳質、白質、マンニ ツト、カルボキシメチルセルロース、コーンスタ ーチ、個後追損等を用いて常法に従って製造され

この他の利用には、適宜的記載影別の他に、結合期、前項則、界面的性別、研究制、液動性影響 所、類味別、着色刻、香料等を使用することがで ある。それぞれの具体例は以下に示す如くである。 【結合剤】

デンプン、デキストリン、アラビアゴム家、ゼ ラテン、ヒドロキシブロビルスターチ、メチルセ

合成ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム。 また、本発明の有効成分化合物は、懸動液、エマルジョン剤、シロツブ剤、エリキシル剤として も投与することができ、これらの色質剤形には、 法味構臭剤、着色剤を食育してもよい。

非程口期として所期の効果を発揮するためには、 患者の年合、体質、疾患の程度により異なるが、 理常成人で本発明の有効 欧分化合物の重量として 1日2~30 項までの静詮、点調静注、皮下注射、 品肉注射が適当と思われる。

この非経口別は常法に従ってという。として一般に注射用統領水、グマを強力と対射用統領水、グマを強力と対射用統領は、グマングリングの対対の、ドウモングリコール等を関列という。というのでは、対サエチレンが、プロールを関列を関する。というなが、大力を除出し、対対の対対により、大力を除出し、対対の対対により、大力を除出し、は対対がは対対がは対対がは対対がは対対がは対対がは対対がは対対がある。更

ルロース、カルポキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキンプロピルセルロース、結晶セルロース、エチルセルロース、ポリピニルピロリドン、マクロゴール。

[剧坡劑]

デンプン、ヒドロキシブロビルスターチ、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロース、低置機ヒドロキシブロビルセルロース。

[界面活性剂]

ラウリル残骸ナトリウム、大豆レシチン、ショ 動船勘破エステル、ポリソルベート 80。

[消天剂]

タルク、ロウ類、水素添加複物的、ショ整形紡 酸ニステル、ステアリン酸マグネシウム、ステア リン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウム、 ポリエチレングリコール。

【海购丝泥油剂】

程費報水ケイ酸、乾燥水酸化アルミニウムゲル、

に、必要に吃じて適度、等級化剤、安定剤、防費 剤、無錯化剤等を加えても良い。

以下に実施例を示して本発明を更に詳しく説明 するが、本題明はこれにより何等制限されるもの ではない。

发 连 例 1

0	3	_	ン	ス	ş	_	7							3	9	9
Ø	结	品	늄	Ķ,	ø	_	2							3	0	8
3	? ?	r	rif	ቶ	シ	×	ታ	با,								
		t	æ	=	<u>-</u> -	z	カ	ħ	'n	ゥ	٨				5	5
(Œ	質	瓣	水	ケ	4	敏						() .	6	1
Φ	×	"	7	1)	ン	啟	7	y	本	'n	ij	<u>ل</u>	() .	5	4
Ø.	¥	佐	331	1	で	13	٨	叱	ŝ	53				2	5	1
									٤t				ŧ	0	0	•

上記の処方に従って①~❸を均一に混合し、打 鍵膜にて圧的銃型して一段200時の設別を得た。

特開明64-42427(6)

この旋列一般には、具体例で得た化合物50時 が含有されており、成人1日2~9鍵を数回にわ けて孤海する。

突絶例 2

8 9 9 ①結晶マルロース

のステアリン酸マグネシウム 19

◎カルポキシメテル

セルロースカルシウム 5 5

の具体例2で付た化合物 252

1009

上記の処方に従って①、②および②の一部を均 ②の残価を加えて混合し、打穀物にて圧削収型し て一维20日村の規則を得た。

この設制一般には、具体例で得た化合物50時 か合省されており、成人1日2~9歳を放回にわ けて銀屑する。

変線例3

①結品サンロース

②10%ヒドロキシプロピル

セルロースエタノール 唇液 259

②カルギキシメチル

セルロースカルシウム

⑥ステアリン酸マグネシウム ○.69

四月体例3得た化合物 2 9 8

> ź۴ : 0 0 ;

上記の処方に従って①、②および⑤を均一に建 合し、禁法によりねつ相し、押し出し遺程数によ 一に混合し、圧縮成型した後、粉砕し、切および り泊性し、乾燥・解降した後、切および④を混合 し、打殺機にて圧縮成型して一雄200時の殺剤 を得た。

> この放削一般には、具体例で得た化合物 5.0 % が合有されており、成人1日2~9段を数回にわ けて脱矩する.

发览列 4

(1) 造射屈摄留水

②グドウ製

の具体無」で得た化合物

全压

5 202

注射圧集団水に必なよびのを連絡させた後、 5 減のアンブルに注入し、121℃で15分間加圧 厳闘を行って注射期を得た。

转拌出頭人 核式会計

北里野党前 (社团法人)

水之江 公 英 第1頁の続き

@int_Cl.4

識別記号 庁内整理番号

C 07 H 17/07

7417-4C

60 発明者 三 植

博 茨城県稲敷郡阿見町吉原3586 株式会社津村順天堂滩村研

究所內